

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

Über die betazytotrope Wirkung von Sekretin bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Gudrun Jandl
geb. Egelseer
aus Fürth

1977

1977 № 204

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

Über die betazytotrope Wirkung von Sekretin bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Gudrun Jandl
geb. Egelseer
aus Fürth

Gedruckt

mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer
Referent: Priv.Doiz.Dr.W.Grabner
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündl. Prüfung: 23. JUNI 1977

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Probanden und Methoden	3
Ergebnisse	5
Diskussion	9
Zusammenfassung	15
Tabellen	
Literatur	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Verschiedene gastrointestinale Hormone wie Pankreozymin und Sekretin stimulieren in pharmakodynamischen Dosierungen nicht nur das exokrine, sondern auch das endokrine Pankreas (9, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 21, 23, 25, 38, 40, 46, 48, 53, 60). Daher werden solche Wirkstoffe zum Teil diagnostisch genutzt (10, 14, 15, 27, 38, 40, 53). Dies gilt vor allem für die Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion. Hierbei hat sich die Anwendung von Pankreozymin und Sekretin durchaus bewährt. Die endokrine Pankreasfunktion wurde bislang fast ausnahmslos mit Glukose und Sulfonylharnstoffen, nicht dagegen mit Enterohormonen geprüft. Ursache dieses diagnostischen Konzepts ist die bekannte Tatsache, daß bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch immer keine Wirkstoffe mit stärkerer betazytotroper Potenz zur Verfügung stehen als Glukose und Sulfonylharnstoffe. Auch die gastrointestinalen Hormone Pankreozymin und Sekretin bilden hier keine Ausnahme. Dennoch wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen versucht, den Effekt dieser Substanzen auf die B-Zellenfunktion quantitativ und qualitativ zu analysieren (9, 11, 12, 16, 17, 19, 20, 26, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 60, 65). Weitgehende Einigkeit besteht darüber, daß die Insulinsekretion durch gastrointestinale Hormone beeinflußt wird (9, 12, 16, 17, 20, 26, 30, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 60, 65). In Abhängigkeit vom gewählten Versuchsansatz wurden zum Teil sehr unterschiedliche Dosierungen benutzt, um eine Insulinfreisetzung zu erzielen (11, 12, 19, 32, 45, 46, 47, 48, 52, 60,

65). Ob es sich bei den verschiedenen Experimenten stets um physiologische Wirkstoffkonzentrationen gehandelt hat, muß angezweifelt werden. Eine solche Frage wird sich wohl erst dann beantworten lassen, wenn umfangreichere Meßergebnisse über endogene Enterohormonkonzentrationen vorliegen, die unter verschiedenen Stimulationsbedingungen gewonnen wurden.

Anhand der nachfolgenden Arbeit sollte untersucht werden, wie die B-Zelle der gesunden und der chronisch-entzündeten Bauchspeicheldrüse auf die intravenöse Stimulation mit Sekretin reagiert. 1968/69 zeigten GUIDOUX-GRASSI und FELBER an Pankreasstückchen der Ratte, daß nach Sekretinapplikation eine Insulinfreisetzung erfolgte (26). Die Abgabe des Hormons fehlte jedoch, wenn das exokrine Gewebe geschädigt war (26). RAPTIS und Mitarbeiter fanden 1970 und 1971, daß die Verabreichung von Sekretin bei Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz zu keiner Erhöhung des Seruminsulinspiegels führte (48, 49). Hieraus wurde gefolgert, daß der insulinstimulierende Effekt des Sekretins an das Vorhandensein eines funktionstüchtigen exokrinen Pankreas gebunden sei (48, 49). Andererseits fand OHLSEN im Rahmen des Sekretin-Pankreozymin -Tests, daß es auch bei Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz zu einer Insulinfreisetzung kam, die jedoch im Vergleich zu stoffwechselgesunden Personen quantitativ geringer war und außerdem zeitlich verzögert erfolgte (39). Diese zum Teil

widersprüchlichen Aussagen waren ein weiterer Grund, die Antwort der B-Zellen auf den Sekretinreiz zu untersuchen.

Probanden und Methoden

Untersucht wurden 16 stoffwechselgesunde Kontrollpersonen (Tab. 1 a) und 15 Patienten mit chronischer Pankreatitis (Tab. 1 b). Anhand folgender Untersuchungen, die bei den Patienten zumeist kombiniert durchgeführt wurden, konnte die Diagnose gesichert werden:

1. Pankreozymin-Sekretin-Test
2. Stuhlgewichte
3. Hypotone Duodenographie
4. Pankreasleeraufnahmen (Verkalkungen)
5. Retrograde Pankreatikographie (ERP)
6. Ultraschallbefund
7. Operation und histologischer Befund

Genaue Angaben über jeden Patienten sind der Tab. 1 zu entnehmen. Das durchschnittliche Alter der Kranken betrug 36 Jahre, das Körpergewicht 66 kg und die Körpergröße 1,74 m. Das mittlere Alter der Kontrollpersonen betrug 34 Jahre, das Körpergewicht 75 kg, die Körpergröße 1,77 m.

Die B-Zellenstimulation wurde mit reinem natürlichen Sekretin vom Karolinska-Institut Stockholm durchgeführt, das 75 klinische Einheiten des Wirkstoffes enthält. Jedem nüchternen Probanden wurden nach Abnahme von 5 ml Venenblut 1 Einheit Sekretin pro kg Körpergewicht - maximal 75 Einheiten - gelöst in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung, in Form einer Bolusgabe innerhalb von 20 Sekunden intravenös appliziert. Weitere Entnahmen von jeweils 5 ml Venenblut erfolgten 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 10, 20, 30 und 60 Minuten nach der Injektion, so daß die Untersuchung innerhalb von 60 Minuten beendet war. Die Blutproben wurden 15 Minuten lang zentrifugiert und in allen Seren der Blutzucker enzymatisch (59) und das Insulin radioimmunologisch bestimmt (22, 28). Die zu den verschiedenen Zeitpunkten gemessenen Insulin- und Blutzuckerwerte wurden statistisch ausgewertet. Es mußte zunächst festgestellt werden, ob die verschiedenen Beobachtungsreihen einer Normalverteilung entsprachen. Wenn dies nicht der Fall war, wurde geprüft, welche Form der Verteilung vorlag. Hierbei ergab sich, daß manche Beobachtungsreihen eine linksschiefe Verteilung aufwiesen. Beim Vergleich normal und linksschief verteilter Zahlenreihen kam der Kolmogoroff-Smirnoff-Test zu Anwendung (7). Mußten jedoch 2 linksschiefe Verteilungen miteinander verglichen werden, so erfolgte die Auswertung mit dem U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon (7, 18, 56, 61, 68). Außerdem wurden mit Hilfe der Trapezregel für alle Patienten und

Kontrollpersonen die über den Basalwerten liegenden Reaktionsflächen berechnet, deren Vergleich wie bei der Auswertung der zu den einzelnen Versuchszeitpunkten gemessenen Blutzucker- und Insulinkonzentrationen nach den jeweils vorliegenden Verteilungen erfolgte (7, 18, 56, 61, 68).

Ergebnisse

Verhalten der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen bei Stoffwechselgesunden

Die Insulinausgangswerte der Kontrollpersonen lagen bei 0 bis 11/ μ E/ml. Nach der intravenösen Sekretinapplikation kam es zu einem Anstieg der Hormonkonzentrationen mit Spitzenwerten zwischen 23 und 83/ μ E/ml (Abb. 1, Tab. 2 a). Die Maximalwerte wurden innerhalb der ersten 4 Minuten erreicht; bei 8 Kontrollpersonen während der ersten 2 Minuten, bei 7 weiteren in der 3. Minute und bei nur einem Probanden erst nach 4 Minuten (Abb. 2). Anschließend kam es zu einem raschen Abfall der Insulinkonzentrationen auf die Ausgangswerte (Abb. 1, Tab. 2 a).

Die Blutzuckerkonzentrationen zeigten während der gesamten Versuchsdauer keine signifikanten Unterschiede (Tab. 2 b).

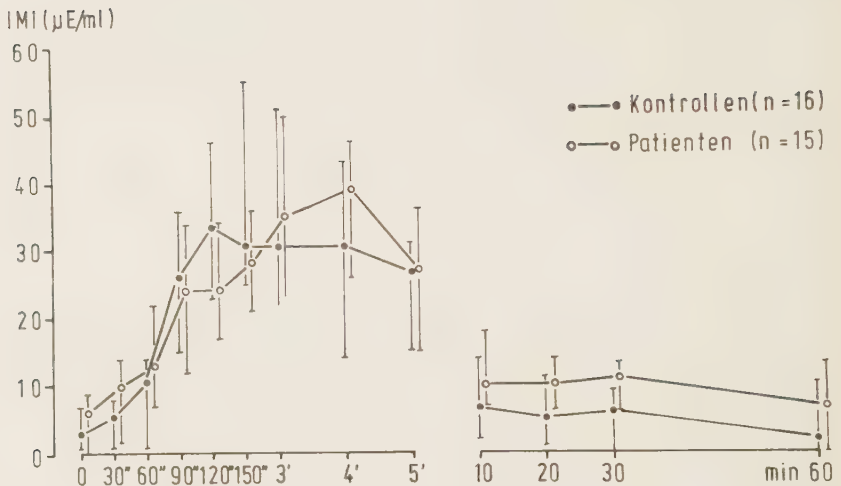


Abb. 1

Verhalten der Serum-Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei Stoffwechselgesunden (n = 16) und Patienten mit chronischer Pankreatitis (n = 15) nach intravenöser Bolusapplikation von 1 E/kg Körpergewicht Sekretin.

Verhalten der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen bei
Patienten mit chronischer Pankreatitis

Die basalen Insulinwerte lagen bei den Patienten zwischen 0 und 20/ μ E/ml und entsprachen denen der Kontrollgruppe (Abb. 1, Tab. 3 a). Nach der intravenösen Sekretininjektion stiegen die Insulinkonzentrationen wie bei den Stoffwechselgesunden an; die Maximalwerte, die in einem Bereich zwischen 21 und 83/ μ E/ml lagen, waren mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar (Abb. 1, Tab. 3 a). Insgesamt jedoch erfolgte der Anstieg der Insulinkonzentrationen etwas langsamer (Abb. 1). Nur 3 Patienten erreichten den Maximalwert in den ersten 2 Minuten, 7 weitere in der 3. Minute und 5 Patienten nach 4 Minuten (Abb. 2). Anschließend kam es wie bei den Stoffwechselgesunden zu einem Abfall der Insulinwerte (Abb. 1, Tab. 3 a).

Die im Vergleich zu den Stoffwechselgesunden leicht erhöhten Blutzuckerausgangswerte ließen über die gesamte Dauer des Versuches hinweg keine signifikanten Änderungen erkennen (Tab. 3 b).

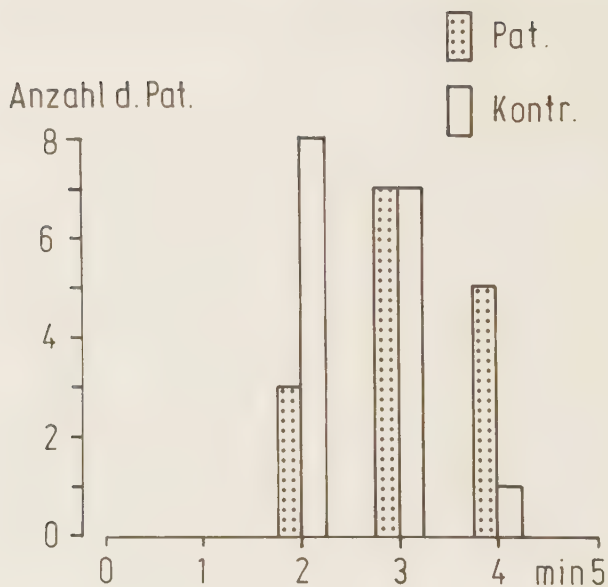


Abb. 2

Zeitpunkte der Insulin-Sekretionsmaxima bei Stoffwechselgesunden ($n = 16$) und Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n = 15$) nach intravenöser Bolusapplikation von 1 E/kg Körpergewicht Sekretin.

Verhalten der Insulinreaktionsflächen bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Bei der Betrachtung der absoluten Reaktionsflächen ergab sich bei den stoffwechselgesunden Kontrollpersonen ein Mittelwert von 186,9 FE, die absoluten Reaktionsflächen der Patienten mit chronischer Pankreatitis ergaben im Mittel 202,6 FE. Es war also kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven festzustellen ($p > 0,05$).

Ebenso ließ der Vergleich der Reaktionsflächen über den Ausgangswerten (unkorrigierte Reaktionsflächen mit einem Mittelwert von 128,4 FE bei den Stoffwechselgesunden und einem Mittelwert von 120,2 FE bei Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz keine signifikanten Veränderungen erkennen ($p > 0,05$).

Diskussion

Aus den Versuchen, die an Patienten mit chronischer Pankreatitis und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen durchgeführt wurden, geht hervor, daß die intravenöse Applikation von reinem natürlichen Sekretin eine Insulinfreisetzung zur Folge hat. Das verwendete Präparat selbst enthält kein Insulin, so daß die gemessenen Insulinspiegel nicht auf Verunreinigungen des Sekretins mit Insulin zurückzuführen sind.

Die Blutzuckerwerte der Patienten lagen insgesamt etwas höher als die der Kontrollpersonen. Dieser Befund ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß im Rahmen des progredienten Parenchymuntergangs bei chronischer Pankreatitis nicht nur exokrine, sondern auch endokrine Anteile der Bauchspeicheldrüse zugrunde gehen. So fanden sich immerhin bei 3 von insgesamt 15 Patienten die Zeichen eines manifesten, bei 4 weiteren die Symptome eines latenten Diabetes mellitus. Bei den übrigen Patienten konnten keine diabetischen Stoffwechselstörungen nachgewiesen werden.

Die bei Gesunden und Kranken über die gesamte Versuchsdauer konstant bleibenden Blutzuckerspiegel stehen in Obereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Autoren. RAPTIS und Mitarbeiter stellten 1973 fest, daß es nach intravenöser Applikation von 2 Einheiten Sekretin pro kg Körpergewicht bei Stoffwechselgesunden trotz eines Anstiegs des Seruminsulins zu keinem signifikanten Blutzuckerabfall kommt. Hieraus wurde gefolgert, daß entweder nach Applikation von Sekretin ein "abartiges", nicht biologisch aktives Insulin sezerniert werde oder ein durch Sekretin freigesetzter blutzuckersteigernder Faktor wirksam werde. Darüber hinaus wurde die Möglichkeit diskutiert, daß eventuell durch eine von Sekretin selbst verursachte Glykogenolyse der insulininduzierte Blutzuckerabfall verschleiert werden könne (47). Da nun andererseits beobachtet wurde, daß

Sekretin bei Diabetikern zu einem signifikanten Blutzuckerabfall führte, wurde auch eine gleichzeitige Stimulation der glukagonsezernierenden Alpha-Zellen angenommen (50). Diese Annahme scheint aber nach den Beobachtungen von SANTEUSANIO und Mitarbeiter nicht gerechtfertigt zu sein (57).

Eine allseits befriedigende Erklärung für den fehlenden Blutzuckerabfall trotz Anstieg des Insulinspiegels nach Applikation von Sekretin bei Stoffwechselgesunden und auch bei Patienten mit chronischer Pankreasinsuffizienz steht somit zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch aus.

Ausgehend von der Sekretionsdynamik zeigten die hier durchgeführten Untersuchungen, daß es nach intravenöser Sekretingabe zu einem schnellen Anstieg der Seruminsulinkonzentrationen kommt, dem ein relativ rascher Abfall folgt. Ein im Durchschnitt etwas verspätetes Sekretionsmaximum und ein geringfügig verzögerter Abfall bei Patienten mit chronischer Pankreatitis deuten auf eine für die B-Zelle bei exkretorischer Insuffizienz spezifische Reaktionsform hin. So konnte auch unter den Bedingungen einer kombinierten B-Zellenstimulation mit Glukose, Tolbutamid und Glukagon festgestellt werden, daß die chronisch-entzündete Bauchspeicheldrüse im Vergleich zum gesunden Organ zum Teil erhebliche Störungen im Sekretionsmodus aufweist (21). Die bei chronischen Pankreatitiden auf den Sekretinreiz beobachtete Antwort steht in einem gewissen Gegensatz zu früher durchgeführten Untersuchungen. Anhand tierexperimenteller Untersuchungen mußte beispielsweise angenommen werden, daß die

sekretininduzierte Insulinsekretion nur bei einem intakten exokrinen Pankreas möglich ist (19, 20, 26, 41, 42, 66). In Übereinstimmung damit stellten DECKERT und WARNING 1969/70 sowie RAPTIS, RAU und Mitarbeiter 1970 und 1971 bei Patienten mit chronischer Pankreasinsuffizienz kaum einen Anstieg des Seruminsulins nach intravenöser Sekretinapplikation fest (12, 46, 48, 49). Da bei den hier untersuchten Patienten fast ausnahmslos die Zeichen der exokrinen Pankreasinsuffizienz nachweisbar waren, aber dennoch eine quantitativ deutlich meßbare Insulinsekretion erfolgte, stellt sich die Frage nach den Ursachen dieser unterschiedlichen Versuchsergebnisse. RAPTIS, RAU und Mitarbeiter führten bei ihren Versuchen 1970 die erste Blutentnahme 5 Minuten nach intravenöser Sekretinapplikation durch. Die hier durchgeführten Untersuchungen zeigen jedoch, daß zu diesem Zeitpunkt das Maximum der Insulinsekretion bereits überschritten ist. Ob dies der einzige Grund für die unterschiedlichen Aussagen ist, kann bei den sicher sehr unterschiedlichen Schweregraden der exkretorischen Pankreasinsuffizienz der untersuchten Kollektive nicht eindeutig beantwortet werden. Daß aber der Zeitfaktor keine unbedeutende Rolle spielt, wird auch am Zeitaufwand für den Applikationsvorgang deutlich. Bedingt durch die kurzen initialen Abstände der Blutentnahme in den hier durchgeführten Untersuchungen war eine besonders kurze Applikationszeit nötig, nämlich die intravenöse, nur 20 Sekunden andauernde Bolusgabe.

Andere Autoren hatten dagegen eine Applikationszeit von etwa 2 Minuten gewählt. Die Blutspiegel, die durch eine Bolusapplikation erreicht werden, sind aus hämodynamischen Gründen kurzfristig nicht selten um ein vielfaches höher als nach länger dauernder Injektion. So spricht auch die durch Sekretin stimulierbare Insulinsekretion bei Patienten mit chronischer Pankreatitis möglicherweise dafür, daß die Reizschwelle der B-Zellen für den Sekretinreiz bei exkretorischer Pankreasinsuffizienz durch eine kurzfristig höhere Wirkstoffkonzentration am Rezeptor überschritten wird.

1972 fanden DECKERT und Mitarbeiter, daß der Anstieg der Seruminsulinkonzentration nach Sekretingabe bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz sehr unterschiedlich sei. Die Autoren glaubten nachweisen zu können, daß das Fehlen einer Insulinantwort mit dem Auftreten einer Steatorrhoe als Ausdruck der exokrinen Pankreasinsuffizienz erklärbar werde. Darüber hinaus vermuteten sie, daß eine durch Sekretin induzierte pH-Änderung des Pankreasgewebes aufgrund der stimulierten Bikarbonatsekretion für die fehlende Insulinreaktion verantwortlich gemacht werden könne (11). Im Gegensatz dazu ließ sich bei den hier durchgeführten Untersuchungen keinerlei Parallelität zwischen der Schwere der exkretorischen Insuffizienz und der erfolgten Insulinfreisetzung feststellen. Auch RAPTIS und Mitarbeiter glauben nicht an einen einfachen Zusammenhang zwischen Bikarbonat- und Insulinsekretion. So kam es aufgrund ihrer Versuche trotz einer etwa 50%igen Hemmung der Bikarbonatsekretion mittels Acetolamid zu keiner Hemmung der Insulinausschüttung (47).

Die Wirkung des Sekretins auf die endokrine Pankreasfunktion ist wie auch bei anderen gastrointestinalen Hormonen noch nicht befriedigend geklärt. Es drängt sich die Frage auf, ob der Anstieg der Insulinkonzentration durch Sekretin selbst verursacht wird oder ob hierfür vielleicht eine andere Substanz oder Verunreinigungen des Präparates eine Rolle spielen, wie dies z.B. bei Versuchen mit Pankreozymin-Cholezystokinin durch Beimengungen von Gastric inhibitory polypeptid (GIP) der Fall war (52). Schon aus diesem Grunde müßten diese Versuche mit reinem synthetisch hergestellten Sekretin überprüft werden. Darüber hinaus wäre eine gleichzeitige Bestimmung der Serumsekretinkonzentration - möglichst in Höhe des Truncus coeliacus - zur Feststellung eventueller Korrelationen zwischen Stimulationsdosis und Organantwort wünschenswert. Da Sekretin inzwischen synthetisch hergestellt werden konnte und außerdem von BODEN und Mitarbeiter ein empfindlicher Radioimmunoassay für Sekretin beschrieben wurde, sind diese Versuche in absehbarer Zeit sicher realisierbar (6, 71).

Zusammenfassung

Insgesamt zeigen diese Untersuchungen, daß Patienten mit chronischer Pankreatitis auf die intravenöse Bolusapplikation von Sekretin quantitativ ähnlich reagieren wie Stoffwechselgesunde. Diese Aussage bezieht sich einerseits auf die von beiden Kollektiven erreichten Maximalwerte, andererseits auf die weitgehend übereinstimmenden Insulinreaktionsflächen. Unterschiede zwischen Gesunden und Kranken ergaben sich hingegen in der Dynamik der Insulinfreisetzung, die bei der Mehrzahl der Patienten mit chronischer Pankreatitis verzögert erfolgte (Abb. 1, Abb. 2).

T A B E L L E N

Tab. 1 a

Stoffwechselgesunde Kontrollpersonen

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Größe (cm)	Gewicht (kg)
1	A.R.	47	männl.	178	85
2	B.P.	42	"	173	75
3	B.P.	26	"	170	70
4	B.R.	24	"	174	71
5	D.R.	33	"	176	78
6	D.W.	57	"	178	79
7	E.T.	19	"	180	82
8	F.P.	26	"	183	79
9	H.L.	46	"	188	79
10	J.H.	25	"	187	83
11	L.R.	24	"	172	74
12	L.H.	26	"	175	62
13	R.P.	26	"	178	77
14	S.K.	42	"	165	60
15	S.D.	34	"	180	81
16	S.F.	44	"	173	74

Tab. 1 b Patienten mit chronischer Pankreatitis

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Geschl.	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Krankheits- dauer (Jahre)	familiäre Diabetes- belastung	Alkohol >80g/die	Gallenwegs- erkrankungen	sonstige Krankheiten
1	B.E.	41	m	69	178	1	+	+	-	-
2	G.H.	37	m	83	168	2	-	-	-	Hyperlipid- ämie Typ IV Hyperurikämie
3	G.F.	33	m	54	165	5	+	+	+	-
4	H.G.	38	m	76	177	10	-	-	+	-
5	K.L.	34	m	50	167	1	-	+	-	BI-Resektion
6	K.G.	29	m	58	172	1	-	+	-	Hyperlipid- ämie Typ IV Hyperurikämie
7	L.G.	33	m	83	175	3	-	+	+	-
8	L.G.	32	m	63	178	1	-	+	-	chron. Hepati- tis
9	L.H.	31	m	58	183	4	-	+	+	-
10	M.H.	36	m	68	170	8	-	+	+	-
11	M.A.	32	m	77	178	3	-	+	-	-
12	R.J.	40	m	76	175	2	-	-	-	-
13	S.K.	39	m	58	170	1	-	+	+	BI-Resektion
14	W.P.	43	m	57	174	13	-	+	+	-
15	W.G.	45	m	65	179	1	+	+	+	Pancreas divisum

Tab. 1 b Patienten mit chronischer Pankreatitis

Nr.	Name	Pankreozym- Sekretin-Test	Stuhlgewicht	lat. Diab. mell.	manif. Diab. mell.	hypotone Duodeno- graphie	Pankreas- verkalk.	Pankreato- graphie	pathol. Ultraschall- befund	operative Bestätigung
1	B.E.	0	0	-	+	0	+	0	-	-
2	G.H.	0	+	+	-	+	-	+	0	-
3	G.F.	0	-	-	+	+	+	+	+	+
4	H.G.	0	+	+	-	0	-	0	0	+
5	K.L.	0	0	-	-	0	0	0	+	-
6	K.G.	0	0	+	-	0	-	+	-	-
7	L.G.	-	-	-	-	+	-	+	+	+
8	L.G.	0	-	-	-	+	-	+	+	+
9	L.H.	0	0	-	-	0	+	+	+	+
10	M.H.	-	-	-	-	+	-	+	+	+
11	M.A.	-	+	-	-	-	-	0	+	+
12	R.J.	+	+	-	-	0	-	+	-	+
13	S.K.	0	-	-	-	0	-	+	+	+
14	W.P.	0	+	-	+	+	+	+	-	+
15	W.G.	0	+	+	-	+	-	0	+	-

0 nicht durchgeführt

- nicht nachweisbar/normal

+ nachweisbar/pathologisch

Tab. 2 a

Serum-Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei stoffwechselgesunden Kontrollpersonen ($n = 16$) nach intravenöser Applikation von 1 E/kg Körpergewicht Sekretin (Hersteller: Karolinska Institut Stockholm)

Nr.	Name	Minuten													
		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	4	5	10	20	30	60	
1	A.R.	1	1	1	2	20	23	22	15	16	4	1	0	0	
2	B.P.	7	9	4	27	34	40	39	38	36	17	7	7	3	
3	B.P.	0	0	0	18	48	73	83	73	45	2	5	0	0	
4	B.R.	11	12	12	39	39	59	60	51	31	47	9	9	8	
5	D.R.	0	4	4	38	56	52	45	38	25	5	5	6	1	
6	D.W.	5	7	11	15	23	30	32	30	31	15	5	6	7	
7	E.T.	7	8	16	25	27	22	19	13	7	7	12	12	6	
8	F.P.	0	1	0	3	10	22	26	18	15	2	2	0	0	
9	H.L.	4	0	10	18	18	26	31	40	31	6	2	2	1	
10	J.H.	1	1	12	28	36	27	21	14	5	1	0	0	0	
11	L.R.	8	8	45	35	45	40	37	30	24	13	11	13	6	
12	L.H.	4	20	17	27	33	31	24	14	18	9	14	15	8	
13	R.P.	6	8	12	21	32	28	30	31	28	10	11	6	8	
14	S.K.	1	4	14	36	46	55	66	47	41	14	8	8	9	
15	S.D.	2	1	1	12	28	25	13	12	6	0	0	1	1	
16	S.F.	2	7	5	42	66	55	51	43	28	4	0	3	1	
M		3	5,5	10,5	26	33,5	30,5	31,5	30,5	26,5	6,5	5	6	2	
M _u		1	1	1	15	23	25	22	14	15	2	1	0	0	
M _o		6	8	12	35	45	52	45	40	31	13	9	8	7	

Median

M

unterer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches

 M_u

oberer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches

 M_o

Tab. 3 a

Serum-Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n = 15$) nach intravenöser Applikation von 1 E/kg Körpergewicht Sekretin (Hersteller: Karolinska Institut Stockholm)

Nr.	Name	Minuten												
		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	4	5	10	20	30	60
1	B.E.	8	11	7	24	26	29	33	34	31	18	11	11	0
2	G.H.	0	0	7	32	21	21	18	21	12	2	3	20	20
3	G.F.	0	0	0	0	0	0	35	46	39	43	35	0	38
4	H.G.	14	14	13	17	24	29	26	25	27	28	14	13	13
5	K.L.	0	0	10	34	46	64	82	58	47	10	4	58	56
6	K.G.	0	2	49	74	32	28	83	40	29	11	51	45	0
7	L.G.	20	55	58	76	28	36	47	61	35	9	57	0	4
8	L.G.	7	4	12	24	23	28	38	27	19	7	6	3	7
9	L.H.	6	21	15	22	18	25	22	26	21	17	9	13	9
10	M.H.	15	13	22	34	38	45	50	48	36	19	13	11	11
11	M.A.	0	14	14	11	17	12	14	21	15	9	7	8	6
12	R.J.	7	3	20	24	75	22	33	41	19	4	7	12	6
13	S.K.	9	10	6	8	9	22	23	39	36	16	12	8	6
14	W.P.	0	35	36	41	0	43	42	40	0	0	0	0	0
15	W.G.	0	2	5	12	34	17	70	26	14	9	10	0	0
M		6	10	13	24	24	28	35	39	27	10	10	11	6
M _u		0	2	7	12	17	21	23	26	15	7	6	0	0
M _o		9	14	22	34	34	36	50	46	36	18	14	13	13

M Median

 M_u unterer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches M_o oberer Grenzwert des 95%-Konfidenzbereiches

- 1) ANDERSON, M.F., S.H.DAVISON, A.P.DICK, C.N.HALES, J.OWENS:
Plasma insulin in pancreatic disease
Gut 11 (1970), 524-531
- 2) BANK, S., W.P.U. JACKSON, P.KELLER, I.N.MARKS:
Serum-insulin response in "pancreatic-diabetes"
Postgrad.Med.J.44 (1968), 214-217
- 3) BARTELHEIMER, H.:
Klinik der akuten und chronischen Pankreatitis
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70 (1964), 759-772
- 4) BIBERGEIL, H.:
Untersuchungen zum Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels
bei der Toxinpankreatitis des Kaninchens
Z. Gastroent. 4 (1966), 352-359
- 5) BODANSKY, M., M.A.ONDETTI, S.D.LEVINE, V.L.NARAYANAN,
M.vonSALTZA, J.T.SHEEHAN, N.J.WILLIAMS, E.F.SABO:
Synthesis of a heptacosapeptide amide with the hormonal
activity of secretin
Chem. and Ind. 42 (1966), 1757-1758
- 6) BODEN, G., W.Y.CHEY, V.DINOSO:
A sensitive and specific radioimmunoassay (RIA) for
secretin
Excerpta Medica Foundation ICS 256 (1972), 70

- 7) CAMPELL, R.C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Thieme, Stuttgart 1971
- 8) CHEY, W.Y., S.HITANANT, I. HENDRICKS, S.H.LORBER:
Effect of secretin and cholecystokinin on gastric emptying
and gastric secretion in man
Gastroenterology 58 (1970), 820-827
- 9) CLODI, P.H., W.HARTMANN, W.ROTT, S.RAPTIS, E.F.PFEIFFER:
Das Verhalten des Serum-Insulins beim Sekretin-Pankreo-
zymin-Test
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 75 (1969), 644-645
- 10) CREUTZFELDT, W.:
Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exogenen Pankreas
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70 (1964), 781-801
- 11) DECKERT, T., K.KØLENDORF, I.PERSSON, H.WORNING:
Insulin secretion after tolbutamide and after secretin
in patients with pancreatic diseases
Acta med.scand. Vol. 192 (1972), 465-470
- 12) DECKERT, T., H.WORNING:
Insulin secretion after administration of secretin to normal
and diabetic subjects and patients with chronic pancreatitis
Diabetologia 6, (1970), 42

- 13) DELANEY, J.P., E.GRIM:
Influence of hormones and drugs on canine pancreatic blood flow
Amer.J.Physiol. 211 (1966), 1393-1402
- 14) DEMLING, L., F.HAGENMOLLER, M.CLASSEN:
The effect of intravenous and subcutaneous administration of secretin on the gastric and pancreatic secretion in man
In: Gastrointestinal Hormones, hrsg. von L.Demling, Thieme, Stuttgart, 1972, 90-94
- 15) DOMSCHKE, W., H.GOESELL, W.RICK, R.AMMANN, F.KAPP, H.SCHMIDT, D.BERGNER, M.CLASSEN, L.DEMLING:
Funktiondiagnostik des exokrinen Pankreas
Leber Magen Darm 2 (1972), 91-92
- 16) DUPRE, J., L.ROJAS, J.J.WHITE, R.H.UNGER, J.C.BECK:
Effects of secretin on insulin and glucagon in portal and peripheral blood in man
Lancet II (1966), 26-27
- 17) DUPRE, J., J.D.CURTIS, R.H.UNGER, R.H.WADDELL, J.C.BECK:
Effects of secretin, pancreozymin or gastrin on the response of the endocrine pancreas to administration of glucose or arginine in man
J.clin.Invest. 48 (1969), 745-757
- 18) GEIGY, J.R. AG:
Wissenschaftliche Tabellen
Basel 1960

- 19) GOBERNA, R., S.RAPTIS, R.D.FUSSGÄNGER, E.F.PFEIFFER:
Effect of Secretin and Pancreocymine on insulin secretion
in exocrine pancreatic insufficiency in the rat
Diabetologia 6 (1970), 46-47
- 20) GOBERNA, R., R.D.FUSSGÄNGER, S. RAPTIS, M.TELIB, E.F.
PFEIFFER:
The role of the exocrine pancreas in the stimulation of
insulin secretion by intestinal hormone
Diabetologia 7 (1971), 68-72
- 21) GRABNER, W., D.BERGNER, H.SCHARRER, B.SOMMER, G.BERG:
B-Zellenstimulation bei chronischer und chronisch-rezidivie-
render Pankreatitis
Klin.Wschr. 49 (1971), 765-767
- 22) GRABNER, W., D.BERGNER, B.SOMMER:
Über die Zuverlässigkeit radioimmunologischer Insulinbe-
stimmungen
Schweiz.Med.Wschr. 104 (1974), 234-239
- 23) GRABNER, W., J.PHILLIP, P.STRIGL:
The diagnostic value of oral glucose tolerance test and
combined B-cell-stimulation in chronic pancreatitis
Amer.J.dig.Dis.18 (1973), 1055-1060
- 24) GROSSMAN, M.I., H.D.JANOWITZ, H.RALSTON, K.S.KIM:
The effect of secretin on bile formation in man
Gastroenterology 12 (1949), 133-138

- 25) GOLZOW, M.:
Biochemie des Pankreas (einschließlich der endokrinen
Funktion) als Basis diagnostischer Möglichkeiten
In: L.Demling, Klinische Gastroenterologie Bd. II
Thieme, Stuttgart 1972
- 26) GUIDOUX-GRASSI, L., J.P.FELBER:
Effect of secretin on insulin release by rat pancreas
Diabetologia 4 (1969), 386
- 27) HARTLEY, R.C., E.E.GAMBILL, W.H.J.SUMMERSKILL:
Pancreatic volume and bicarbonate output with augmented
dose of secretin
Gastroenterology 48 (1965), 312-317
- 28) HOECHST AG:
Arbeitsanleitungen zum Radioimmunbesteck Insulin 1974
- 29) JOFFE, B.I., S.BANK, W.P.U.JACKSON, P.KELLER, I.G.O'REILLY,
A.I.VINIK:
Insulin reserve in patients with chronic pancreatitis
Lancet II (1968), 890-892
- 30) KAHIL, M.E., G.R.McILHANEY, P.H.JORDAN:
Effect of enteric hormones on insulin secretion
Metabolism 19, No.1 (1970), 50-57
- 31) KOCH, E.:
Pankreatitis und Diabetes
In: E.F.Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II,
J.F.Lehmanns Verlag München 1971

- 32) MAHLER, R.J., H.WEISBERG:
Failure of endogenous stimulation of secretin and pancreo-
cymin release to influence serum-insulin
Lancet I, (1968), 448-451
- 33) MALTESOS, CH., R.H.WATSON:
Durchblutung und Sekretion des Pankreas bei humoraler
Anregung
Pflüg.Arch.ges.Physiol. 241 (1939), 516-523
- 34) McKIDDIE, M.T., K.D.BUCHANAN, G.C.McBAIN, G.BELL:
The insulin response to glucose in patients with pancreatic
disease
Postgrad.Med.J. 45 (1969), 726-728
- 35) MÖLLER-WIELAND, K.:
Analyse der Klinik der chronischen Pankreatitis
Z.klin.Med. 158 (1965), 371-398
- 36) MUTT, V., E.J.JORPES:
Contemporary developments in the biochemistry of the gastro-
intestinal hormones
Recent Progr. Hormone Res. 23 (1967), 483-491
- 37) MUTT, V., S.MAGNUSSON, E.J.JORPES, E.DAHL:
Structure of porcine secretin I. The degradation with
trypsin and thrombin. Sequence of the tryptic peptides.
The C-terminal residue.
Biochemistry 4 (1965), 2358-2371

- 38) OHLSEN, P.:
Endocrine and exocrine pancreatic function in pancreatitis
Acta med. scand., Suppl. 484 (1968), 1-99
- 39) OHLSEN, P.:
A new method of calculating insulin secretion rate to patients
with pancreatitis
Diabetes July 1967, 168-169
- 40) PETERS, N., A.P.DICK, C.N.HALES, D.H.ORRELL, M.SARNER:
Exocrine and endocrine pancreatic function in diabetes
mellitus and chronic pancreatitis
Gut 7 (1966), 277-281
- 41) PFEIFFER, E.F.:
Intestinal factors controlling insulin secretion
Excerpta Medica Foundation ICS (1969 a), 419-424
- 42) PFEIFFER, E.F.:
Intestinale Hormone und Insulinsekretion
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 75 (1969 b), 296-315
- 43) PFEIFFER, E.F., S.RAPTIS:
Intestinale Hormone und Insulinsekretion
Klin.Wschr. 46 (1968), 337-342
- 44) PFEIFFER, E.F., S.RAPTIS:
Direkte und indirekte Einflüsse intestinaler Hormone auf
die Insulinsekretion
Klin. Ernährungslehre Bd.3, hrsg. von N.Zöllner, K.Jahnke,
Steinkopff, Darmstadt 1970, 34-48

- 45) PFEIFFER, E.F., S.RAPTIS, R.FUSSGÄNGER:
Gastrointestinal hormones and islet function
Handbuch der experimentellen Pharmakologie
Bd.XXXIV Springer, Berlin 1973, 259-310
- 46) RAPTIS, S.:
Enterohormone und endokrines Pankreas
Thieme, Stuttgart 1974
- 47) RAPTIS, S., H.C.DOLLINGER:
Enterale Hormone und Inselfunktion
Med.Klin. 68 (1973), 1673-1681
- 48) RAPTIS, S., R.M.RAU, W.HARTMANN, P.H.CLODI, E.F.PFEIFFER:
Effect of secretin and pancreozymin on insulin secretion
in patients with exocrine pancreatic insufficiency
Diabetologia, Vol. 6, No. 1 (1970)
- 49) RAPTIS, S., R.M.RAU, K.E.SCHRÖDER, W.HARTMANN, J.D.
FAULHABER, P.H.CLODI, E.F.PFEIFFER:
The role of the exocrine pancreas in the stimulation of
insulin secretion by intestinal hormones
Diabetologia 7 (1971), 160-167
- 50) RAPTIS, S., K.E.SCHRÖDER, J.D.FAULHABER, E.F.PFEIFFER:
Stimulierung der Insulinsekretion durch Sekretin bei
Diabetikern
Dtsch.med.Wschr. 93 (1968), 2420-2424

- 51) RAPTIS, S., K.E.SCHRÖDER, G.ROTHENBUCHNER, E.F.PFEIFFER:
Effect of the gastrointestinal hormones secretin and cholecystokinin on insulin and glucagon release in healthy and diabetic subjects
Israel J.med.Sci. 8 (1972), 769-770
- 52) REHFELD, J.F.:
Gastrointestinal hormones and insulin secretion
Scand.J.Gastroent. 7 (1972), 289-292
- 53) RICK, W.:
Der Sekretin-Pankreozymin-Test in der Diagnostik der Pankreasinsuffizienz
Internist 11 (1970), 110-117
- 54) RITTER, U.:
Erkrankungen des exkretorischen Pankreas
Thieme, Stuttgart 1971
- 55) ROSENBERG, J.R. N.FRIEDLAND, H.D.JANOWITZ, D.A.DREILING:
The effect of age and sex upon human pancreatic secretion of fluid and bicarbonate
Gastroenterology 2 (1966), 191-194
- 56) SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969

- 57) SANTEUSANIO, F., G.A.FALOONA, R.H. UNGER:
Suppressive effect of secretin upon pancreatic alpha-cell
function
J.clin.Invest. 51 (1972), 1743-1749
- 58) SARLES, H., J.PASTOR, A.M.PAULI, M.BARTHELEMY:
Determination of pancreatic function
Gastroenterologia (Basel) 99 (1963), 279-300
- 59) SCHMIDT, F.H.:
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker
unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassi-
schen Methoden
Internist 4 (1963), 554
- 60) STAHLHABER, H., M. REISER, P.LEHNERT, M.M.FORELL:
Die Wirkung von natürlichem und synthetischem Sekretin auf
die Insulinsekretion
Klin.Wschr. 53 (1975), 339-341
- 61) STANGE, K., H.-J.HENNING:
Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966
- 62) STANLEY, M.D., R.E.COALSON, M.I.GROSSMAN, L.R.JOHNSON:
Influence of secretin and pentagastrin on acid secretion
and parietal cell number in rats
Gastroenterology 63 (1972), 264-169
- 63) STILL, E.U., A.L.BENNETT, V.B. SGOTT:
A study of the metabolic activity of the pancreas
Amer.J.Physiol.106 (1933), 509-523

- 64) THOMPSON, J.C., H.H.BUNCHMAN, D.D.REEDER:
Inhibition of gastrin release by secretin in man and in dogs
In: Gastrointestinal hormones, hrsg. von L.Demling
Thieme, Stuttgart, 1972, 86-90
- 65) UNGER, R.H., H.KETTERER, J.DUPRE, A.M.EISENTRAUT:
The effects of secretin, pancreozymin, and gastrin on insulin
and glucagon secretion in anesthetized dogs
J.clin.Invest. 46 (1967), 630-645
- 66) VANOTTI, A., H.HADJIKHANI, J.FASEL, L.GUIDOUX, J.P.FELBER:
The endocrine function of the intestinal mucosa
Amer.J.Proctology 20, (1969), 68-71
- 67) WAITMAN, A.M., H.D.JANOWITZ:
The effect of secretin and acetazolamide on the volume and
electrolytecomposition of hepatic bile in man
J.clin.Invest. 46 (1967), 1127
- 68) WEBER, E.:
Grundriß der biologischen Statistik
Fischer, Stuttgart 1967
- 69) WEINSTEIN, B.:
On the relationship between glucagon and secretin
Experientia 24 (1968), 406-408

70) WORMSLEY, K.G.:

Response to secretin in man

Gastroenterology 54 (1968), 197-209

71) YOUNG, J.D.:

Radioimmunoassay of secretin

XVI. Nobel Symposium frontiers in gastrointestinal hormone
research, July 20-21, 1970b Almquist & Wiksell, Stockholm

An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr.med.L.Demling
für die Übernahme des Referates herzlichst gedankt.

Für die Überlassung des Themas und die Unterstützung, die
mir bei der Durchführung dieser Arbeit jederzeit zuteil
wurde, sage ich Herrn Oberarzt Priv.Doiz.Dr.med.W.Grabner
meinen ganz besonderen Dank.

L e b e n s l a u f

Am 13. Juli 1950 wurde ich als Tochter der Hausfrau Elisabeth Egelseer, geb. Gollwitzer, und des Arztes Dr.med.Leonhard Egelseer in Fürth geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Volksschule am Kirchenplatz in Fürth, anschließend das Helene-Lange-Gymnasium in Fürth. Dort legte ich am 28. Juni 1969 das Abitur ab.

Vom 1. Oktober 1969 bis 31. Juli 1971 war ich als Apothekerpraktikantin in der Löwen-Apotheke in Fürth tätig.

Seit dem Sommersemester 1971 studierte ich Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg. Den naturwissenschaftlichen Teil der ärztlichen Vorprüfung legte ich nach dem Wintersemester 1971/72 ab, die ärztliche Vorprüfung nach dem Wintersemester 1972/73, die ärztliche Prüfung am 30. Juli 1976.

Seit 1. Oktober 1976 bin ich an den Städtischen Krankenhäusern Fürth als Medizinalassistentin tätig.

Am 22. August 1975 heiratete ich den damaligen Studenten der Medizin Helmut Jandl.

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197